

## Síndrome de Holt Oram en paciente pediátrico

### Holt Oram syndrome in a pediatric patient

Irwing Rivera<sup>(1)</sup>, Melissa Linares<sup>(1)</sup>, Isabel Galdámez<sup>(1)</sup>, Celia Martínez<sup>(1)</sup>.

1. Departamento de Pediatría, Hospital Roosevelt, Guatemala, Guatemala.

Correspondencia: Dr. Irwing Rivera, [irwinrivera1904@gmail.com](mailto:irwinrivera1904@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.36109/rmg.v161i4.551>

Recibido: 19 de Junio 2022 - Aceptado: 4 de Julio 2022 - Publicado: Diciembre 2022

## Resumen

El síndrome de Holt Oram es un desorden de herencia autosómica dominante, caracterizado por anomalías esqueléticas, cardíacas estructurales y alteraciones en la conducción eléctrica del corazón. Estas alteraciones son secundarias a mutaciones del gen *TBX5*, gen encargado de codificar la proteína T-box 5 que es importante en la formación de tejidos y órganos durante la embriogénesis. A continuación, se presenta el caso de un paciente masculino que al nacimiento presenta alteraciones anatómicas en ambos miembros superiores, asociadas a soplo cardíaco, por lo cual se sospecha de síndrome de Holt Oram.

**Palabras clave:** Síndrome de Holt Oram, mutación gen *TBX5*, cardiopatías congénitas.

## Abstract

Holt Oram syndrome is an autosomal dominant disorder. It is characterized by skeletal abnormalities, structural cardiac abnormalities, and cardiac conduction alterations. These abnormalities are secondary to mutations in the *TBX5* gene, which is responsible of encoding the T-box 5 protein, which is important in tissue and organ formation during embryogenesis. We present the case of a male patient who at birth presented anatomical abnormalities in both upper limbs, associated with heart murmur, for which Holt Oram syndrome is suspected.

**Keywords:** Holt Oram syndrome, *TBX5* gene mutation, congenital heart disease.

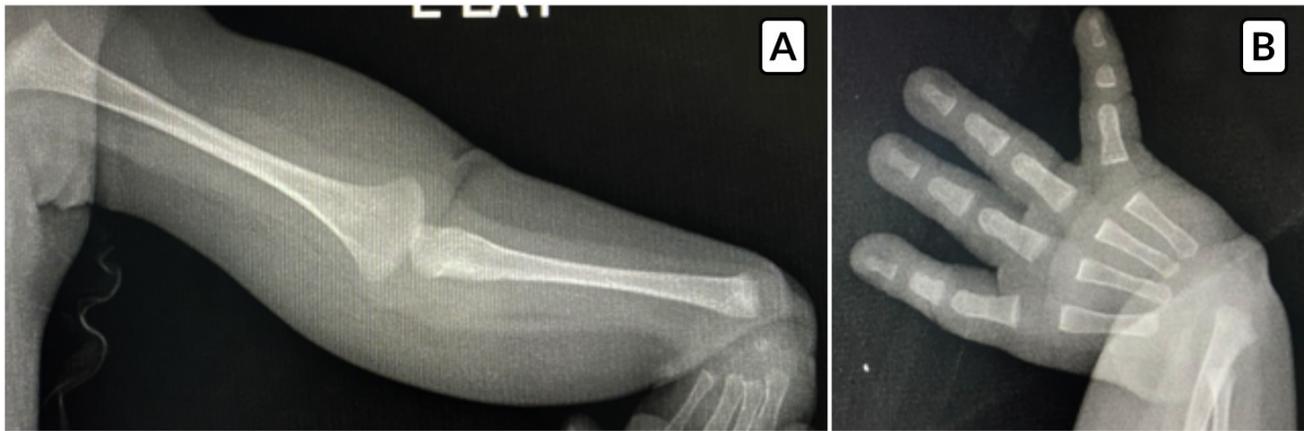
## *Introducción*

El síndrome de Holt Oram es una condición hereditaria, en la cual variaciones patológicas de la transcripción de la proteína de transcripción T-box 5, se asocian a anomalías esqueléticas en caderas y extremidades, así como a malformaciones anatómicas y de conducción cardíacas. El desarrollo cardíaco es dependiente de la cantidad de TBX5, siendo este un regulador importante en la expresión de los genes que regulan la expresión de genes codificadores de proteínas reguladoras de iones [1,2]. La alteración específica del gen TBX5 se da en el quinto exón y consiste en la sustitución de glicina por arginina, lo que da como resultado una haploinsuficiencia. Menos frecuentemente se pueden dar duplicaciones del TBX5, lo que da como resultado la expresión de un síndrome Holt Oram atípico [3,4]. El gen TBX5 regula la producción del factor de transcripción T-box. En más del 70% de los pacientes con síndrome de Holt Oram se presentan mutaciones en el gen TBX5, el cual posee descritas más de 70 mutaciones en HOS, las cuales son consecuencia de mutaciones haploinsuficiencia con baja actividad de unión al ADN [4].

## *Presentación de caso clínico*

Se presenta el caso de un niño de 4 meses de edad, referido a Clínica de Niño Sano para evaluación por Genética por presentar anomalías congénitas. Niño producto de CSTP, 37 semanas por Capurro y peso al nacer de 6 libras 6 onzas. Madre de paciente niega antecedentes patológicos familiares. Vacunación completa para la edad. Patologías del recién nacido: simbraquidactilia, ausencia de radio izquierdo, manos zambas, soplo sistólico grado III en foco mitral. Paciente referido para descartar Síndrome de Holt Oram.

A la semana de vida, un electrocardiograma reportó ritmo sinusal normal y una hipertrofia ventricular izquierda con repolarización anormal; ecocardiograma transtorácico bidimensional diagnosticó comunicación interventricular apical, comunicaciones interventriculares múltiples, comunicación interatrial OS, estenosis de rama pulmonar izquierda. Un ultrasonido renal y de vías biliares reportado como normal. Rayos X de miembros superiores evidenciaron ausencia de radio izquierdo (Fig. 1A), primer metacarpiano y primer dedo de ambas manos (Fig. 1B), sugestivos de un Síndrome de Holt Oram. A dos meses de edad pesaba 11.5 libras y medía 58 cm, con un perímetro cefálico de 40 cm. Se escuchó soplo sistólico grado III en foco mitral, el cual persistía; extremidades asimétricas con presencia de simbraquidactilia y mano zamba. El examen oftalmológico fue normal. A los tres meses de edad fue evaluado por Ortopedia Pediátrica, colocando yeso en ambos miembros superiores.



**Fig. 1: Síndrome de Holt Oram.** A) Rayos x de brazo y antebrazo lateral izquierdo en donde se evidencia ausencia de Radio. B) Rayos x de mano derecha donde se evidencia ausencia de primer metacarpiano y primer dedo.

## Discusión

El síndrome de Holt-Oram (heart-hand syndrome), trastorno de herencia autosómica dominante con alta penetrancia, presenta una gran variabilidad de expresión fenotípica, tanto interindividual como intrafamiliar. Se asocia clínicamente a anomalías esqueléticas en la extremidad superior con anomalías cardiovasculares. Tiene una incidencia estimada de 1 por cada 100.000 nacidos vivos. .

Respecto a las anomalías esqueléticas, las alteraciones de los pulgares son las más frecuentes, y consisten en hipoplasia de la eminencia tenar, falta de oposición del pulgar, sindactilia parcial, pulgares trifalángicos o digitalizados e hipoplasia o ausencia de pulgares: tal como en el caso presentado. Otras anomalías esqueléticas que se han descrito son la hipoplasia de radios, las anomalías claviculares, la estrechez de la cintura escapular o la hipoplasia de la musculatura. Tal como en el caso de nuestro paciente, en quien se evidenció la ausencia de radio. En cuanto al aparato cardiovascular lo más frecuente es encontrar comunicación interauricular del tipo ostium secundum, comunicación interventricular; la cual se evidenció en el ecocardiograma realizado a la semana de vida en nuestro paciente. Entre otras anomalías se encuentran, tronco arterioso o canal auriculoventricular común.

Para realizar el diagnóstico [4], deben estar presentes las alteraciones características de la extremidad superior; luego demostrar la afectación cardíaca, bien en el mismo individuo, bien en sus progenitores, evidenciando la transmisión genética. El diagnóstico diferencial incluye varios síndromes de anomalías congénitas. El manejo lo debe realizar un equipo multidisciplinario de especialidades que incluyen Genética, Ortopedia, Cirugía, Cardiología. El tratamiento de las arritmias puede requerir medicamentos, cirugía o colocación de marcapasos. A veces se requieren drogas para hipertensión pulmonar.

## Referencias bibliográficas / References

1. Vanlerberghe C, Jourdain AS, Ghoumid J, Frenois F, Mezel A, Vaksman G, et al.: Holt-Oram syndrome: clinical and molecular description of 78 patients with TBX5 variants. *Eur J Hum Genet.* 2019 Mar;27(3):360-368.  
doi: <https://doi.org/10.1038%2Fs41431-018-0303-3>
2. van Ouwerkerk AF, Bosada FM, van Duijvenboden K, Houweling AC, Scholman KT, Wakker V, et al.: Patient-Specific TBX5-G125R Variant Induces Profound Transcriptional Dereglulation and Atrial Dysfunction. *Circulation.* 2022 Feb 22;145(8):606-619.  
doi: <https://doi.org/10.1161%2FCIRCULATIONAHA.121.054347>
3. Steimle JD, Moskowitz IP. TBX5: A Key Regulator of Heart Development. *Curr Top Dev Biol.* 2017. 122: 195-221.  
doi: <https://doi.org/10.1016%2Fbs.ctdb.2016.08.008>
4. Spiridon MR, Petris AO, Gorduza EV, Petras AS, Popescu R, Caba L. Holt-Oram Syndrome With Multiple Cardiac Abnormalities. *Cardiol Res.* 2018 Oct;9(5):324-329.  
doi: <https://doi.org/10.14740%2Fcr767w>